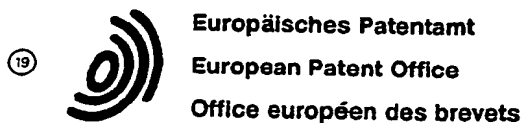


B1



Veröffentlichungsnummer: **0 256 285 A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: **87109765.5**

Int. Cl. 4: **A61K 9/10**

Anmeldetag: **07.07.87**

Claims for the following Contracting States: GR
+ ES.

Priorität: **11.07.86 DE 3623376**

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
24.02.88 Patentblatt 88/08

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Anmelder: **BEHRINGWERKE**
Aktiengesellschaft
Postfach 1140
D-3550 Marburg 1(DE)

Erfinder: **List, Paul Heinz, Prof. Dr. Dr.**
Auf'm Gebrande 23
D-3550 Marburg(DE)
Erfinder: **Schmidt, Peter Christian, Prof. Dr.**
Am Hasenküppel 31
D-3550 Marburg(DE)
Erfinder: **Steffens, Klaus-Jürgen, Dr.**
Schwanallee 1
D-3550 Marburg(DE)
Erfinder: **Perschbacher, Harald**
Lorscher Strasse 9
D-6380 Bad Homburg(DE)
Erfinder: **Kraemer, Hans Peter, Dr.**
Birkenweg 16
D-3550 Marburg(DE)
Erfinder: **Sedlacek, Hans Harald, Dr.**
Sonnenhang 3
D-3550 Marburg(DE)

Vertreter: **Meyer-Dulheuer, Karl-Hermann, Dr.**
et al
HOECHST Aktiengesellschaft Zentrale
Patentabteilung Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt/Main 80(DE)

BEST AVAILABLE COPY

Pharmazeutische Formulierung und Verfahren zu deren Herstellung.

EP 0 256 285 A1 Eine pharmazeutische Formulierung zur parenteralen, insbesondere intravenösen Verabreichung schwer löslicher Substanzen erhält man, wenn man feinst vermahlene Substanz mit einem Korngrößendurchmesser von maximal 3 µm in Ölphase, die Emulgator enthält, dispergiert und diesen Ansatz mit aqua ad injektabilia emulgiert, isotonisiert und mittels eines Hochdruckhomogenisators homogenisiert, so daß als Produkt ein disperses System fest/flüssig/flüssig entsteht.

Pharmazeutische Formulierung und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung zur parenteralen Verabreichung von physiologisch verträglichen, hydrophilen und lipophilen Medien sehr schwer löslichen Substanzen, welche durch Dispergierung der feinstvermahlenden Substanz in der Ölphase, anschließende Emulgierung und Homogenisierung hergestellt wird.

Die Herstellung parenteral applizierbarer Emulsionen wird beispielweise von Hansrani (P.K. Hansrani, S.S. Davis, M.J. Groves, J. Parenter, Sci. Technol., 37, 145 (1983)) beschrieben. Dabei wird ein vegetabilisches Öl mittels eines Emulgators, meistens Lecithin, in Wasser emulgiert und durch Hochdruckhomogenisierung eine Partikelgröße von weniger als einem Mikrometer erreicht. Bei diesem Verfahren liegt als Endprodukt ein System flüssig/flüssig vor.

Es sind zahlreiche Rezepturen zur intravenösen Verabreichung schwer löslicher Substanzen beschrieben. Man kann die Substanzen beispielweise mittels Kosolventien in Lösung bringen oder in Mizellen solubilisieren (Techniques of Solubilizing Drugs, S.H. Yalkowski ed., 1981, Marcel Dekker, New York, S. 11-134). Diese beiden Möglichkeiten bieten hinsichtlich der Verträglichkeit deutliche Nachteile gegenüber den Emulsionsformulierungen, die den Wirkstoff, beispielsweise Diazepam (Handelspräparat Diazemuls®, Kabivitrum, BRD seit 1.1.1983 im Handel) in der Ölphase gelöst enthalten (A.S. Olesen, M.S. Hüttel, Br. J. Anaesth. 52, 609, (1980)).

Andere Verfahren nutzen die parenteralen Nähremlulsionen als Vehikel und fügen die Substanz in einer Kosolvans gelöst zu, was bei intravenöser Verabreichung zu Komplikationen führen kann (A.J. Rept Topics in Pharmaceutical Sciences, D.D. Breimer und P. Speiser ed., 1981, S. 131, Elsevier/North-Holland Biomedical Acss.).

Die bisherigen Methoden, Partikeln mittels kolloidaler Arzneistoffträger, wie Liposomen oder Nanokapseln, intravenös zu verabreichen, haben den Nachteil, daß sie nur die Verabreichung geringer Substanzmengen ermöglichen und teilweise aus nur langsam biotransformierbaren Materialien, wie Cyanoacrylate bestehen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, für in physiologisch verträglichen, hydrophilen und lipophilen Medien sehr schwer lösliche Substanzen eine Rezeptur zu entwickeln, die gut verträglich ist, eine intravenöse Verabreichung hoher Dosen ermöglicht, für möglichst viele Substanzen anwendbar und zumindest kurzfristig stabil ist.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine pharmazeutische Formulierung gelöst, die aus einer dispersen System fest/flüssig/flüssig mit einer maximalen Partikelgröße von 5 µm besteht, das dadurch erhalten wurde, daß man bis zu 1,5 Gew. % (-z.B. durch Naßmahlung in einer Rührwerksmühle -) feinvermahlener Substanz mit einer Korngröße von maximal 3 µm in 8-30 Gew. % Ölphase, die 1,0-4,5 Gew. % Emulgator, bezogen auf den Gesamtansatz enthält, dispergiert und diesen Ansatz mit 64-90 Gew. % aquadistillat emulgiert, isotonisiert und mittels eines Hochdruckhomogenisators homogenisiert.

Für die erfindungsgemäße Verarbeitung kommen in öligen und wäßrigen Medien schlecht lösliche Substanzen, wie beispielsweise bestimmte Cytostatika, Antibiotika und Spironolacton in Betracht. Die einzusetzenden Mengen hängen von verschiedenen Faktoren, u.a. Wirksamkeit der Substanz und Indikationsgebiet ab. Sie lassen sich daher nur schwer allgemein festlegen. In den meisten Fällen wird man jedoch vorzugsweise mehr als 0,03 Gew. % und nicht mehr als 1,5 Gew. % Substanz verwenden.

Als Ölphase können alle pharmazeutisch für Injektionspräparate verwendbaren lipophilen Medien, wie beispielsweise Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Ethyloleat, Isopropylmyristat, Maisöl, mittelkettige Triglyceride, Olivenöl, Rizinusöl, Sojaöl und hydrierte flüssige pflanzliche Öle eingesetzt werden. Bevorzugt wird Miglyol 812® (gesättigte Triglyceride mit C₈-C₁₂ Fettsäuren) in Mengen von vorzugsweise (vzw.) 9 bis 20 Gew. % der Gesamtformulierung verwandt.

Als Emulgator oder Bestandteil einer Emulgatormischung können parenteral verträgliche Emulgatoren wie Eilecithine, Sojalecithine, hydrierte Eilecithine, hydrierte Sojalecithine, Cholesterol, acetylierte Monoglyceride und Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockpolymerisate zur Anwendung kommen. Bevorzugt werden Sojalecithine in Mengen von vzw. 1,3 bis 3,0 Gew. % der Gesamtformulierung eingesetzt.

Zur Isotonisierung werden neben vorzugsweise monovalenten Elektrolyten, zum Beispiel NaCl, auch nichtionische Zusätze, wie beispielsweise Glycerol, Mannit, Sorbit und Xylit, verwendet. Vorzugsweise wird NaCl eingesetzt, die bevorzugt einzusetzende Menge liegt zwischen 0,5 und 0,81 Gew. % der Gesamtformulierung.

Zur Homogenisierung kommen grundsätzlich alle Verfahren, mit denen eine Partikelfeinheit kleiner 5 μm erreicht werden kann, ohne daß die Feststoffpartikel die Ölphase verlassen, in Frage. Da parenterale Emulsionen im Industriemaßstab mittels Hochdruckhomogenisierung auf die erforderliche Partikelfeinheit gebracht werden und bei Ultraschalleinwirkung eine Zersetzung der Wirkstoffe oder der Hilfsstoffe zu befürchten ist, kommt vorzugsweise die Hochdruckhomogenisierung zur Anwendung.

Es hat sich gezeigt, daß die Kombination von isotonisierendem Zusatz und Emulgator Einfluß darauf hat, ob die Wirkstoffpartikel in der Ölphase verbleiben. So hat sich herausgestellt, daß bei Verwendung von vorzugsweise monovalenten Elektrolyten, beispielsweise NaCl, als isotonisierendem Zusatz und Lecithin oder Lecithin und Cholesterol als Emulgator die Feststoffpartikel die Ölphase nicht verlassen, und die Partikel trotz des Elektrolytzusatzes im für intravenös zu verabreichende Emulsionen geforderten Größenbereich kleiner 5 μm liegen, obwohl - wie aus der Literatur bekannt ist - mit Lecithin stabilisierte Emulsionen durch Elektrolyte destabilisiert werden können (C.D. Black, N.G. Popovich, Drug Intell. Clin. Pharm., 15, 185 (1981)). Andererseits war bei Einsatz von hydriertem Lecithin, vorzugsweise Epikuron 200H(®), der Zusatz eines nichtionischen Agens zur Isotonisierung günstiger. Emulgator und isotonisierende Substanz werden daher bei der erfindungsgemäßen Formulierung vorzugsweise so eingesetzt, daß Elektrolyte mit Lecithin oder Lecithin und Cholesterol und nichtionische isotonisierende Agenzien mit hydriertem Lecithin kombiniert werden.

Die besonderen Vorzüge der erfindungsgemäßen Rezeptur sind die gute Verträglichkeit durch den ausschließlichen Einsatz physiologisch gut verträglicher Substanzen, fehlende thermische Belastung der Substanzen während der Herstellung und Verhinderung von Zersetzungsreaktionen in der Wasserphase (A.J. Repta, Topics in Pharmaceutical Sciences, D.D. Breimer und P. Speiser ed. 1981, S. 131, Elsevier/North-Holland Biomedical Press.).

Als allgemeine Basisrezeptur kann verwendet werden:

- Wirkstoff bis 1,5 Gew.%, vzw. bis 0,5 Gew. %
- Ölphase 8 - 30 Gew.%, vzw. 9-20 Gew. %
- Emulgator 1 - 4,5 Gew.%, vzw. 1,3-3 Gew. %
- Wasserphase 64 - 90 Gew.%, vzw. 76,5-89,7 Gew. %

Zur erfindungsgemäßen Herstellung lassen sich sowohl Lecithine mit hohem Anteil an ungesättigten Fettsäuren vorzugsweise Epikuron 170(®) (ein speziell aufgereinigtes Sojalecithin) dann aber vorzugsweise mit Elektrolytzusatz, als auch solche mit nur 10-30 % Anteil an ungesättigten Fettsäuren verarbeiten. Erstere haben den Vorteil der problemloseren Emulgierung und Homogenisierung.

Wirkstoffe, die in die erfindungsgemäße Rezeptur eingearbeitet werden, zeigen nach einer parenteralen Applikation einen deutlich meßbaren Effekt. Der Grad der Freisetzung ist von der Zusammensetzung des Emulgators abhängig. Die intravenöse Applikation der Partikel wird gut vertragen und somit ist die Rezeptur auch für die parenterale Applikation zu Screeningzwecken im Tierversuch geeignet.

In folgenden Beispielen wird die erfindungsgemäße Herstellung der Rezeptur im einzelnen erläutert:

40

45

50

55

Beispiel 1:

	<u>Ansatzgröße (g)</u>
5	
	Dihydroxyanthrachinon 0,200
	Miglyol 812 ^R 3,800
10	Epikuron 170 ^R 0,480
	Cholesterol 0,048
	0,9% NaCl <u>35,472</u>
15	40,000

Eine 10 %ige Suspension von Dihydroxyanthrachinon in Miglyol 812® wurde in einer Dyno-Mill Ty KDL (kontinuierlicher Betrieb, Umfangsgeschwindigkeit 10 m/s, Zeit 60 min, 0,3 mm Glaskugeln) auf ein Teilchengröße von weniger als 3 µm vermahlen. Eine die erforderliche Menge Dihydroxyanthrachinon enthaltende Menge der Suspension wurde in einem Erlenmeyerkolben mit Miglyol 812® auf die Hälfte der gesamten Ölphase ergänzt, und der Ansatz mit einer 24 %igen Lösung des Lecithins in Miglyol 812 aufgefüllt. Anschließend wurde zunächst Cholesterol und danach aqua ad injectabilia unter ständiger Rühren zugeführt und nach Beendigung des Emulgierens erfolgte der Kochsalzzusatz. Die Hochdruckhomogenisierung wurde in einer French Pressure cell (Millner, Lawrence, French, Science, 3, 633, 1950), die zusätzlich mit einem Feindosierventil versehen war, durchgeführt.

Die Homogenisierung erfolgt bei einem Druck von 550 bar und 35 µm Spaltbreite.

30 Beispiel 2:

	<u>Ansatzgröße (g)</u>
35	
	S830544 0,0124
	Miglyol 812 ^R 3,9876
40	Epikuron 170 ^R 0,48
	Cholesterol 0,048
	NaCl (0,9 %) <u>35,472</u>
45	40,000

Die chemische Bezeichnung für S830544 ist 1,4 bis (di-2,3 oxidopropoxy) anthrachinon. Herstellung wie bei Beispiel 1. Homogenisierung mit 320 bar, 150 µm Spalt und 3 Durchgängen.

Die Substanz wurde im Tierversuch auf cytostatische Wirkung untersucht. Es wurden Versuchsgruppe zu je 6 BDF1 Mäusen (18-20g) gebildet und diesen 10⁶ L1210 Leukämiezellen einen Tag vor Versuchsbeginn i.p. verabreicht. Während des 5-tägigen Versuches bekam jede Gruppe eine bestimmte Dosis einmal täglich i.p. appliziert.

Ausgewertet wurde die median survival time (MST) der einzelnen Versuchsgruppen. Eine Division durch die median survival time der Kontrollgruppe ohne Substanzapplikation multipliziert mit 100 ergab die prozentuale Lebensverlängerung. Werte größer 125 % waren Anzeichen für eine cytostatische Wirkung. Zur Beurteilung der Todesursache diente das Auftreten oder Fehlen einer Aszitis. Die Aszitis trat bedingt durch die L1210 Leukämiezellen auf, und erlaubte somit eine Differenzierung zwischen der Toxizität der Testsubstanz und der des Tumors.

	<u>Dosierung</u>	<u>MST/Kontr. %</u>	<u>Aszitis</u>
5	7,75 mg/Körperg.	114	4 von 6
	4,65 mg/Körperg.	143	5 von 6
	1,55 mg/Körperg.	129	6 von 6

Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäße Formulierung die problemlose Applikation therapeutisch relevanter Substanzmengen ohne weiteres ermöglicht und daß die inkorporierte Substanz in therapeutisch relevanten Konzentrationen aus der erfindungsgemäßen Formulierung freigesetzt wird. Für die mittlere Dosierung konnte eine deutlich über dem Wirksamkeitskriterium liegende Lebensverlängerung ermittelt werden. Mit steigender Dosis gewinnt die Toxizität der Substanz gegenüber der des Tumors an Bedeutung.

Vergleicht man die erhaltenen Ergebnisse mit denen früherer Versuche, so stellt man fest, daß mit der erfindungsgemäßen Formulierung die Wirkung bei viel geringeren Dosen eintritt.

	<u>Dosierung</u>	<u>MST/Kontr. %</u>	<u>Aszitis</u>
20	1 x 1000 mg/kg Körperg.	81	1 von 6
	1 x 800 mg/kg Körperg.	81	3 von 6
	1 x 600 mg/kg Körperg.	95	6 von 6
25	1 x 400 mg/kg Körperg.	95	6 von 6
	1 x 200 mg/kg Körperg.	100	6 von 6

Zur Durchführung dieser Versuche wurde die Substanz vor der i.p. Applikation in einem tensidhaltigen Medium dispergiert und mittels Ultraschall homogenisiert.

Beispiel 3:

		<u>Ansatzgröße (g)</u>
35	S827942	0,128
	Miglyol 812 ^R	3,872
	Epikuron 170 ^R	0,48
40	Cholesterol	0,048
	NaCL 0,9 %	<u>35,472</u>
		40,000

Die chemische Bezeichnung für S827942 ist 3-Methyl-9-((2-Methoxy-4-Methylsulfonylamino)-Anilino)-Thieno <3,2-B> Chinolin-Lactat. Herstellung, Homogenisierungsbedingungen und Substanztestung analog Beispiel 2.

	<u>Dosierung</u>	<u>MST/Kontr. %</u>	<u>Aszitis</u>
5	80 mg/kg Körperg.	157	0 von 6
	48 mg/kg Körperg.	157	0 von 6
	16 mg/kg Körperg.	157	6 von 6
10	8 mg/kg Körperg.	129	6 von 6
	1,6 mg/kg Körperg.	129	6 von 6

Beispiel 3 belegt ebenfalls, daß die eingearbeitete Substanz in wirksamen Konzentrationen freigesetzt wird. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit denen früherer Versuche zeigt, daß die cytostatische Wirkung bei erfindungsgemäßer Herstellung bei weitaus geringeren Dosen feststellbar ist.

	<u>Dosierung</u>	<u>MST/Kontr. %</u>	<u>Aszitis</u>
20	1 x 800 mg/kg Körperg.	138	4 von 10
	1 x 700 mg/kg Körperg.	149	7 von 10
25	1 x 600 mg/kg Körperg.	154	9 von 10
	1 x 500 mg/kg Körperg.	147	10 von 10
	1 x 400 mg/kg Körperg.	147	10 von 10
30	1 x 300 mg/kg Körperg.	151	10 von 10

Die Präparation wurde analog zu Beispiel 2 durch Dispergierung der Substanz in einem tensidhaltigen Medium und anschließende Ultraschallhomogenisierung hergestellt.

Beispiel 4:

	<u>Ansatzgröße (g)</u>
40	Spironolacton 0,288
	Miglyol 812 ^R 7,712
	Epikuron 170 ^R 1,2
45	Cholesterol 0,12
	0,9 % NaCl 30,68
	40,000

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1. Homogenisierung mit 660 bar, 150 µm Spalt und 3 Durchgängen.

Die Zubereitung wurde im Tierversuch auf ihre diuretische Wirkung untersucht. Es wurden Versuchsgruppen zu je 3 Lewisratten (160 - 180 g) gebildet und diese in Stoffwechsellkäfigen untergebracht. Während des 4-tägigen Versuches erhielten die Tiere Nahrung und Wasser nach Bedarf und alle 24 Stunden wurde die ausgeschiedene Urinmenge gemessen. Zur besseren Beurteilung der Ergebnisse wurden verschiedene Kontrollgruppen gebildet:

-ohne Applikation
 -Leergalenik i.p.
 -Leergalenik i.v.

Zubereitung	Dosierung mg/kg Körperg.	Urinausscheidung ml/Ratte/h				
		0-24	24-48	48-72	72-96	
Spironolacton	25 i.p.	0,42	0,44	0,28	0,3	
Spironolacton	50 i.p.	0,8	0,58	0,55	0,56	
Leergalenik	1 ml i.p.	0,16	0,2	0,25	0,28	
Spironolacton	50 i.v.	0,6	0,55	0,39	0,3	
Leergalenik	1 ml i.v.	0,47	0,36	0,38	0,33	
ohne Applikation		0,33	0,25	0,16	0,25	

Zubereitung	Dosierung (mg/kg Körperg.)	kumulative Urinausscheidung pro Ratte nach 96 h (ml)	
Spironolacton	25 i.p.	34,56	
Spironolacton	50 i.p.	60,48	
Leergalenik	1 ml i.p.	21,12	
Spironolacton	50 i.v.	44,16	
Leergalenik	1 ml i.v.	35,1	(90 h)
ohne Applikation		24	

Spironolacton wird in therapeutisch relevanter Konzentration aus der erfindungsgemäßen Formulierung freigesetzt. Die ermittelten Daten belegen, daß nach i.p. Applikation eine stärkere und längere diuretische Wirkung zu verzeichnen ist, als nach i.v. Applikation. Die ausgeschiedene Urinmenge wird gegenüber der Gruppe mit Leergalenik bei i.v. Applikation um ca. 25 % erhöht, während bei i.p. Applikation eine Steigerung von ca. 185 % feststellbar ist.

Beispiel 5:

		<u>Ansatzgröße (g)</u>
5	Spironolacton	0,288
	Miglyol 812 ^R	7,712
	Epikuron 200H ^R	0,96
10	Epikuron 170 ^R	0,24
	2,5% Glycerol	<u>30,8</u>
		40,000

15 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1. Homogenisierung mit 300 bar, 100 µm Spaltbreite und Durchgängen.

Der Tierversuch wurde unter den gleichen Bedingungen wie bei Beispiel 4 durchgeführt.

	Zubereitung	Dosierung (mg/kg Körperg.)	Urinausscheidung ml/Ratte/h 0-24 24-48 48-72 72-90			
20	Spironolacton	50 i.p.	0,5	0,42	0,36	0,33
25	Leergalenik	1 ml i.p.	0,28	0,31	0,32	0,3
30	Spironolacton	50 i.v.	0,44	0,42	0,48	0,63
35	Leergalenik i.v.	1 ml i.v.	0,47	0,36	0,36	0,37
40	ohne Applikation		siehe Beispiel 4			
	Zubereitung	Dosierung (mg/kg Körperg.)	kumulative Urinausscheidung pro Ratte nach 90 h (ml)			
45	Spironolacton	50 i.p.	36			
50	Leergalenik	1 ml i.p.	27			
55	Spironolacton	50 i.v.	44,1			
	Leergalenik i.v.	1 ml i.v.	35,1			
	ohne Applikation		siehe Beispiel 4			

Auch in Beispiel 5 ist eine Diuresesteigerung gegenüber den Kontrollgruppen feststellbar. Es ist jedoch auffällig, daß die Diuresesteigerung bei i.p. Applikation gegenüber Beispiel 4 deutlich geringer ist, und daß nach i.v. Applikation das Wirkungsmaximum verzögert auftritt. Diese Effekte sind auf die Variation der Lecithinkomponente zurückzuführen. Offensichtlich erfolgt die Freisetzung um so schneller und vollständiger, je mehr ungesättigte Fettsäuren die Lecithinkomponente enthält.

Ansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung zur parenteralen Verabreichung schwer löslicher Substanzen, bestehend aus einem dispersen System fest/flüssig/flüssig mit einer maximalen Partikelgröße von 5 μm , das dadurch erhalten wurde, daß man bis zu 1,5 Gew. % feinst vermahlener Substanz mit einer Korngröße von maximal 3 μm in 8-30 Gew. % Ölphase, die 1,0-4,5 Gew. % Emulgator, bezogen auf den Gesamtansatz enthält, dispergiert und diesen Ansatz mit 64-90 Gew. % aqua ad injeabilia emulgiert, isotonisiert und mittels eines Hochdruckhomogenisators homogenisiert.
2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als isotonisierende Substanz ein monovalenter Elektrolyt und als Emulgator Lecithin oder Lecithin und Cholesterol eingesetzt werden.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als isotonisierende Substanz eine nichtionische Substanz und als Emulgator hydriertes Lecithin eingesetzt werden.
4. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur parenteralen Verabreichung schwer löslicher Substanzen, dadurch gekennzeichnet, daß man bis zu 1,5 Gew. % feinst vermahlene Substanz mit einem Korngrößendurchmesser von maximal 3 μm in 8-30 Gew. % Ölphase, die 1,0-4,5 Gew. % Emulgator, bezogen auf den Gesamtansatz, enthält, dispergiert und diesen Ansatz mit 64-90 Gew. % aqua ad injeabilia emulgiert, isotonisiert und mittels eines Hochdruckhomogenisators homogenisiert, so daß als Produkt ein disperses System fest/flüssig/flüssig mit einem maximalen Partikeldurchmesser von 5 μm entsteht.

Patentanspruch für folgende Vertragsstaaten : GR, ES

- Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung zur parenteralen Verabreichung schwer löslicher Substanzen, dadurch gekennzeichnet, daß bis zu 1,5 Gew. % feinst vermahlene Substanz mit einem Korngrößendurchmesser von maximal 3 μm in 8-30 Gew. % Ölphase, die 1,0-4,5 Gew. % Emulgator, bezogen auf den Gesamtansatz, enthält, dispergiert und diesen Ansatz mit 64-90 Gew. % aqua ad injeabilia emulgiert, isotonisiert und mittels eines Hochdruckhomogenisators homogenisiert, so daß als Produkt ein disperses System fest/flüssig/flüssig mit einem maximalen Partikeldurchmesser von 5 μm entsteht.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 87 10 9765

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Y	GB-A-1 155 036 (ETHAN ALLAN BROWN) * Seite 5, Zeilen 16-91; Ansprüche 1-4 *	1-4	A 61 K 9/10
P, Y	EP-A-0 212 875 (TUCKER) * Seite 7, Zeile 1 - Seite 14, Zeile 17; Anspruch 1 *	1-4	
A	DE-A-3 225 706 (POSANSKI et al.)		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 19-11-1987	
		Prüfer TZSCHOPPE, D. A.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.